Münster 1935 No 104 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über das Zusammenwirken von Tyramin und Scillaren auf die Sauerstoffzehrung an überlebendem Gewebe.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster in Westfalen

Vorgelegt von

CURT KÜSSNER, Zahnarzt
aus Dortmund

Münster in Westfalen
1935

Buchdruckerei J. Särchen, Baruth/Mark-Berlin
1935

Dekan: Prof. Dr. med. K. W. J ö t t e n ;
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. H a a r m a n n ;
Correferent: Prof. Dr. med. et phil. H. F r e u n d.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westf. Wilhelms - Universität Münster (Westf.)

Unter den proteinogenen Aminen muß besonders das Tyramin betrachtet werden, weil es eine adrenalin-ähnliche Wirkung besitzt. Es wirkt sehr energisch gefäßverengend und erregend auf die Herzfrequenz. Die Wirkung ist nicht so stark wie die des Adrenalins, dafür aber anhaltender. Über die Stoffwechselwirkung des Tyramins ist nur wenig bekannt. v. Osten (Dissertation Münster 1935 in Vorbereitung) prüfte das Verhalten der Dehydrierungsvorgänge und fand das Tyramin stark stoffwechselwirksam. Da die Dehydrierungen die vorbereitenden Vorgänge für die eigentlichen Oxydationen sind, war anzunehmen, daß auch hier starke Veränderungen durch Tyramin hervorgerufen werden.

Uns interessiert hier besonders die Frage, inwieweit das Tyramin die Wirkung von Herzmitteln abändert. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um gleichzeitige Wirkung von Tyramin und Scillaren, dessen Wirkung auf die Sauerstoffzehrung bereits früher von Sievers (Dissertation 1933) im hiesigen Institut untersucht wurde.

Versuchsserie I:

In der 1. Versuchsreihe wurde der Einfluß von Tyramin und der Kombination von Scillaren und Tyramin auf den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels vom Rind untersucht. Es wurde zunächst festgestellt, in welcher Weise Tyramin allein die Sauerstoffzehrung verändert. In der 2. Versuchsreihe wurde die Sauerstoffaufnahme nach Zusatz von Scillaren ($1 \cdot 10^{-9}$) und in der 3. Versuchsreihe von Scillaren ($1 \cdot 10^{-5}$) geprüft. Der Nullversuch enthält keinen Zusatz von Tyramin und Scillaren, der Kontrollversuch einen Zusatz von nur Scillaren.

Tabelle I:

Herzmuskel (Rind) ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollversuch				
	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Scillaren 10^{-9} + Tyramin (additiv)	Scillaren 10^{-5} + Tyramin (additiv)
Nullversuch	344	457	386	100	100	100	100	100
Kontrollversuch (Scillaren)	—	532	456	—	116	118	—	—
Tyramin 10^{-10}	443	508	456	129	111	118	145	147
„ 10^{-9}	440	515	430	128	113	111	144	146
„ 10^{-8}	453	552	458	131	121	119	147	149
„ 10^{-7}	454	566	461	132	124	119	148	150
„ 10^{-6}	468	546	459	136	120	119	152	154

Wie aus Tabelle I hervorgeht, beschleunigt das Tyramin die Sauerstoffaufnahme vom Herzmuskel sehr stark, und zwar in dem gesamten, von uns angewandten Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-10}$ bis $1 \cdot 10^{-6}$ um annähernd den gleichen Betrag (30 %). Auch das Scillaren

fördert die Sauerstoffaufnahme erheblich, wenn auch schwächer als das Tyramin (16—18 %). Wirken beide Gifte zusammen, so zeigt sich, daß bei Verwendung von hohen Scillarengaben ($1 \cdot 10^{-5}$) die Tyraminwirkung vollkommen unterdrückt wird, derart, daß nur die Scillarenwirkung sichtbar ist. Es tritt mithin keine Addition der Teilwirkungen auf. Das Scillaren hat den Tyramin-Einfluß beseitigt. Das gleiche gilt für die Wirkung von niedrigen Scillaren-Konzentrationen. Lediglich bei den Konzentrationen Scillaren $1 \cdot 10^{-9}$ + Tyramin $1 \cdot 10^{-9}$ bis $1 \cdot 10^{-6}$ tritt eine leichte Förderung der Scillarenwirkung auf, nicht aber eine Addition der Teilwirkungen.

Versuchsserie II:

Die Versuche am Lebergewebe (Tabelle II) ergeben ein vom Herzmuskelgewebe gänzlich abweichendes Wirkungsbild. Das Tyramin steigert die Sauerstoffaufnahme nicht, mit Ausnahme der höchsten Konzentration ($1 \cdot 10^{-6}$). In starken Verdünnungen tritt sogar eine leichte Hemmung auf. Scillaren dagegen regt bereits in starken Verdünnungen die Sauerstoffaufnahme im Lebergewebe um rund 15 % an und in höherer Konzentration ($1 \cdot 10^{-5}$) sogar um 25 %. Kombiniert man Tyramin mit Scillaren, so ersieht man, daß die Scillarenwirkung durch Tyramin potenziert wird. Eine additive Wirkung der beiden Gifte ergibt sich in keinem Falle. Die Konzentration Tyramin $1 \cdot 10^{-8}$ z. B. läßt die Sauerstoffzehrung vom Lebergewebe vollkommen unbeeinflußt, die Konzentration Scillaren $1 \cdot 10^{-5}$ steigert sie um 25 %. Bei additiver Wirkung müßte also nur die Scillaren-Wirkung sichtbar sein. Statt einer Steigerung von 25 % stellen wir eine Förderung von 46 % fest. Der Scillaren-Einfluß ist durch Tyramin, das selbst unwirksam ist, verdoppelt worden.

Tabelle II:
Lebergewebe (Rind) ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollversuch				
	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Scillaren 10^{-9} + Tyramin (additiv)	Scillaren 10^{-5} + Tyramin (additiv)
Nullversuch	247	217	347	100	100	100	100	100
Kontrollversuch (Scillaren)	—	248	433	—	114	125	—	—
Tyramin 10^{-10}	224	253	475	91	117	137	105	116
„ 10^{-9}	224	256	482	91	118	139	105	116
„ 10^{-8}	246	263	508	100	121	146	114	125
„ 10^{-7}	260	287	534	105	132	154	119	130
„ 10^{-6}	273	283	534	110	131	154	124	135

Versuchsserie III:

Die Sauerstoffaufnahme von Hirngewebe wird wie die vom Lebergewebe durch Tyramin mit Ausnahme der höchsten Konzentration

nicht verändert. Durch Scillaren 1 . 10^{-9} tritt eine Förderung um 25 % ein. Hohe Scillarengaben sind wirkungslos. Bei der gleichzeitigen Einwirkung der beiden Gifte tritt jedoch im Gegensatz zum Lebergewebe keine Potenzierung der Scillaren-Wirkung durch Tyramin auf. Die Sauerstoffwerte liegen stets niedriger, als bei Addition der Einzelwirkungen erwartet werden könnte.

Tabelle III:
Hirngewebe (Rind) ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollversuch				
	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} +Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Scillaren 10^{-9} + Tyramin (additiv)	Scillaren 10^{-5} + Tyramin (additiv)
Nullversuch	339	304	329	100	100	100	100	100
Kontrollversuch (Scillaren)	—	379	322	—	125	98	—	—
Tyramin 10^{-10}	347	345	318	103	113	97	128	101
" 10^{-9}	352	344	312	104	113	95	129	102
" 10^{-8}	342	385	325	101	127	99	126	99
" 10^{-7}	358	381	285	105	125	87	130	103
" 10^{-6}	375	348	343	110	115	104	135	108

Versuchsserie IV:

Der Sauerstoffverbrauch vom Skelettmuskelgewebe wird durch Tyramin und Scillaren leicht angeregt. Bei gleichzeitiger Einwirkung liegen die Sauerstoffwerte niedriger als bei Addition der Teilwirkungen. Eine Ausnahme macht lediglich die Kombination Tyramin 1 . 10^{-7} + Scillaren. Hier sind die Sauerstoffwerte additiv.

Tabelle IV:
Skelettmuskelgewebe (Rind) ohne Zusatz

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollversuch				
	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} +Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Scillaren 10^{-9} + Tyramin (additiv)	Scillaren 10^{-5} + Tyramin (additiv)
Nullversuch	409	337	440	100	100	100	100	100
Kontrollversuch (Scillaren)	—	355	470	—	105	107	—	—
Tyramin 10^{-10}	445	325	453	109	96	103	114	116
" 10^{-9}	406	312	431	99	93	98	104	106
" 10^{-8}	457	352	467	111	104	106	116	118
" 10^{-7}	442	385	506	108	114	115	113	115
" 10^{-6}	443	317	464	108	94	105	113	115

Versuchsserie V:

In den bisherigen Versuchen wurde der Einfluß der Gifte auf die Sauerstoffaufnahme von Organen untersucht, die hinsichtlich ihrer Stoffwechselleistungen voneinander abweichen. Von den Kohlenhydraten verwertet der Skelettmuskel vor allem das Glykogen sehr leicht, der Herzmuskel und das Hirngewebe dagegen die Glykose, während das Lebergewebe Kohlenhydrate in nicht nennenswertem Umfange abbaut.

In den nunmehr zu besprechenden Versuchen wurde der Abbau der obengenannten Kohlenhydrate durch Zusatz dieser Stoffe in den betreffenden Geweben hervorgerufen. Es wurden also dem Skelettmuskel Glykogen, dem Herzmuskel und Hirngewebe Glykose zugesetzt.

Tabelle V:
Skelettmuskelgewebe (Rind) Zusatz: Glykogen

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollversuch				
	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} +Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Scillaren 10^{-9} + Tyramin (additiv)	Scillaren 10^{-5} + Tyramin (additiv)
Nullversuch	422	549	478	100	100	100	100	100
Kontrollversuch (Scillaren)	—	622	554	—	113	114	—	—
Tyramin 10^{-10}	429	637	549	102	116	115	115	116
„ 10^{-9}	418	544	552	99	99	115	112	113
„ 10^{-8}	432	572	536	102	104	112	115	116
„ 10^{-7}	452	680	630	107	124	132	120	121
„ 10^{-6}	468	579	498	111	106	104	124	125

Aus Tabelle V geht hervor, daß das Tyramin den Abbau des Glykogens nur in höheren Konzentrationen fördert, das Scillaren hingegen bei hohen und niedrigen Konzentrationen. Kombiniert man beide Gifte, so ersieht man, daß die Tyramin-Konzentrationen $1 \cdot 10^{-9}$, $1 \cdot 10^{-8}$ und $1 \cdot 10^{-6}$ die Scillaren-Wirkung abschwächen, die Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ dagegen sie verstärkt. Die stoffwechselsteigernde Wirkung von hohen Konzentrationen wird durch Tyramin $1 \cdot 10^{-10}$ bis $1 \cdot 10^{-8}$ nicht beeinflußt, durch Tyramin $1 \cdot 10^{-7}$ erheblich gesteigert und durch Tyramin $1 \cdot 10^{-6}$ abgeschwächt.

Versuchsserie VI:

Die Glykose-Oxydation durch den Herzmuskel wird durch Tyramin besonders stark bei der Konzentration 10^{-6} gesteigert; desgleichen durch Scillaren, vor allem durch hohe Scillarengaben. Werden beide Gifte kombiniert, so tritt keine Addition der Einzelwirkungen auf. Niedrige Tyramin-Konzentrationen schwächen sogar die Scillaren-Wirkung ab. Nur die Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ steigert sie. Tyramin

1 . 10⁻⁶ hat in unseren Versuchen eine Steigerung der Sauerstoffzehrung um 44 %, die Scillaren-Konzentration 1 . 10⁻⁵ um 15 % bewirkt, während die Kombination beider Gifte eine Steigerung von nur 11 % ausgelöst hat, statt einer zu fordernden Steigerung von 59 %.

Tabelle VI:
Herzmuskelgewebe (Rind) Zusatz: Glykose

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollversuch				
	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} +Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Scillaren 10^{-9} + Tyramin (additiv)	Scillaren 10^{-5} + Tyramin (additiv)
Nullversuch	279	402	391	100	100	100	100	100
Kontrollversuch (Scillaren)	—	426	449	—	106	115	—	—
Tyramin 10^{-10}	343	418	416	123	104	106	129	138
" 10^{-9}	306	375	410	110	93	105	116	125
" 10^{-8}	330	413	436	118	103	111	124	133
" 10^{-7}	326	470	514	117	117	131	123	132
" 10^{-6}	400	404	435	144	100	111	150	159

Versuchsserie VII:

Beim Hirngewebe wird durch Tyramin wie auch durch Scillaren der Glykose-Abbau gefördert, besonders stark durch mittlere Tyramin-Konzentrationen. Man sollte erwarten, daß beide Gifte zusammen eine Sauerstoffaufnahme noch weiter steigern würden. Wir finden aber nicht nur keine Steigerung der Sauerstoffaufnahme, sondern eine Hemmung des Sauerstoffverbrauches. Scillaren und Tyramin haben sich also in ihrer Wirkung gegenseitig aufgehoben. Die Wirkungsrichtung der beiden Gifte bei gleichzeitiger Anwendung hat sich sogar umgekehrt.

Tabelle VII:
Hirngewebe (Rind) Zusatz: Glykose

Konzentration	cmm O_2			O_2 : % vom Kontrollversuch				
	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} +Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Tyramin allein	Scillaren 10^{-9} + Tyramin	Scillaren 10^{-5} + Tyramin	Scillaren 10^{-9} + Tyramin (additiv)	Scillaren 10^{-5} + Tyramin (additiv)
Nullversuch	219	283	275	100	100	100	100	100
Kontrollversuch (Scillaren)	—	323	310	—	114	113	—	—
Tyramin 10^{-10}	248	253	261	113	90	95	127	126
" 10^{-9}	278	249	264	127	88	96	141	140
" 10^{-8}	288	263	267	132	93	97	146	145
" 10^{-7}	286	256	307	131	91	112	145	144
" 10^{-6}	260	296	266	119	105	97	133	132

Zusammenfassung

Es wurde das Zusammenwirken von Scillaren und Tyramin auf einige sauerstoffverbrauchende Vorgänge im überlebenden Gewebe untersucht. Das Tyramin fördert in allen Konzentrationen den Sauerstoffverbrauch, besonders stark die Sauerstoffaufnahme von Herzmuskelgewebe mit und ohne Zusatz von Glykose, sowie den Sauerstoffverbrauch von Hirngewebe nach Glykosezusatz. Scillaren steigert gleichfalls den Sauerstoffverbrauch, so daß man erwarten könnte, daß bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Gifte die Sauerstoffzehrung noch weiter gesteigert wird. Eine Addition der Teilwirkungen wird jedoch nur selten beobachtet. Im Herzmuskelgewebe ohne Zusatz ist nur die Scillaren-Wirkung sichtbar; im Lebergewebe findet eine Potenzierung der Scillaren-Wirkung durch Tyramin statt. Im Hirngewebe nach Glykosezusatz heben sich die beiden Gifte in ihrer Wirkung vollständig auf. Die Sauerstoffaufnahme ist sogar niedriger als im Nullversuch ohne Giftzusatz, obgleich beide Gifte für sich die Sauerstoffzehrung stark fördern. Im Skelettmuskel schwächen niedrige Tyramin-Konzentrationen die Scillaren-Wirkung ab; nur die Konzentration Tyramin $1 \cdot 10^{-7}$ steigert sie. Das gleiche gilt auch für den Glykose-Abbau durch das Herzmuskelgewebe.

★

Zum Schluß meiner Arbeit spreche ich Herrn Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann für die freundliche Überlassung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung während meiner Tätigkeit am hiesigen Institut meinen herzlichsten Dank aus.

★

Lebenslauf

Am 7. April 1908 wurde ich als Sohn des Oberlehrers Friedrich Küßner in Hannover geboren. Von 1914—1917 besuchte ich die Vorschule in Peine. Nach der Versetzung meines Vaters nach Dortmund besuchte ich hier das Städt. Bismarck-Realgymnasium, wo ich zu Ostern 1928 die Reifeprüfung ablegte. Im selben Jahre bezog ich die Universität Göttingen, die ich im S.-S. 1930 mit der Universität Münster wechselte. Hier bestand ich im W.-S. 1930/31 mein Physikum und im Mai 1933 mein Staatsexamen. In den Jahren 1933 bis Anfang 1935 war ich als Assistent tätig. Von Ende Januar bis Mitte März 1935 absolvierte ich den Vorbereitungslehrgang im Schulungslager Jüterbog, um mich anschließend vor meiner Niederlassung der Promotion zu unterziehen.